Hormones hypothalamo-hypophysaires

I- Caractéristiques générales du complexe Hypothalamo-hypophysaire :

1- Fonctions assurées par ce complexe :

interviennent dans des fonctions essentielle :

- Reproduction
- Le suivie de l'espèce
- Le développement staturo-pondéral (retard de croissance et d'autres anomalies...)

2- Topographie du complexe :

- se trouve à la **partie inferieure du crane**, bien en bas du cortex cérébral, il est le plus proche de la périphérie, c'est à dire que ce complexe, grâce à sa structure va réaliser l'interface entre le **SNC** et le **système endocrinien periphérique**.
- Il se trouve dans le cerveau, est constitué de deux éléments
  - ➔ hypothlamus
  - ➔ hypophyse
- **L'hypophyse** : est protégée dans une structure osseuse qui est l'**os sphénoïde**, plus précisément dans la **selle turcique,** -elle est donc soustraite d'un certain nombre d'agressions-
- **L'hypothalamus** : est **au-dessus** de l'hypophyse
- Entre les deux, il y a une pièce intermédiaire qu'on appelle **la tige pituitaire**, à cet endroit on trouve **le système porte hypothalamo-hypophysaire**, ce dernier est constitué de capillaire fenêtré.
- Constitution générale :
  - **L'hypophyse :**

- est (pas complètement) constituée de **neurones**
- elle pèse [**0,6g** - **1g] chez la femme enceinte à** cause des neurones qui produisent la **prolactine,** qui intervient dans des fonctions essentielles,
- est divisée en deux régions dfférentes dans leur :
- de différente origine embryologique
- différentes fonctions et
- ne sont pas reliés a l'hypothalamus de la même manière,
- ils ne communiquent PAS entre eux, on trouve :
  - ➔ **Lobe antérieur :** anté hypophyse, adéno-hypophyse
  - ➔ **Lobe postérieur :** post hypophyse, neuro-hypophyse

➔ **le lobe intermédiaire** (entre les deux) chez les oiseaux .

- Chez l'Homme, il se trouve dans le reliquat embryonnaire qui n'a pas de fonction particulière

■ **L'hypothalamus** :

- est constituée de neurones
- c'est une glande, qui représente **1-2%** du volume cérébral
- constitué de **14 noyaux (régions)**
- chaque région est constituée de neurones qui produisent la même hormone –une population de neurones produisent la ou les mêmes hormones (les populations de neurones dans la même région bien sûr)-

3- Concept de neuropeptides / Neurosécrétion :

- Toutes ces hormones sont des peptides/protéines
- Elles sont produites par des neurones, donc on dira que ce sont des **neuro-hormones** ou **neuro-peptides**
- Vu que les hormones sont des molécules qui portent une certaine information, on dira alors qu'après libération de cette hormone on parlera de **neurosécrétion.**

4- Modes de communication entre neurone et ses cellules cibles :

- Il y a 3 modes qui se font par le biais de **molécules informationnelles** :

A- Transmission synaptique : Neurone HT–Neurone transmetteur : par **une synapse**

- Ceci fonctionne par des neurotransmetteurs (NT) produits et libérés par le neurone **pré-synaptique**, ce dernier donc émet un signal sous forme de NT qui est libéré dans la **fente synaptique** → se lie dans un récepteur Mb → série de modifications fonctionnelles dans ce neurone **post synaptique** !

  - Vitesse : **très rapide [en mSec]**
  - Molécules libérées et quantité : pas bcp de NT ,presque rien. Mais sa [ ] au niveau de la fente synaptique **est élevée** !
  - Nb de cellules cibles atteintes simultanément : 1 neurone va pourvoir activer un nombre **réduit** de neurones grâce à la mise en place de synapses (synaptogenèse)

B- Mode paracrine : Neurone HT—système vasculaire —neurone antéHph :

- [mode paracrine] : libération du signal dans un **compartiment vasculaire** de volume **réduit** (l'Hormone ne va pas très loin)
- le **système vasculaire** est spécifique, c'est un réseau capillaire qui les mets en contact. C'est ce qu'on appelle le **système porte hypothalamo-hypophysaire.**

  - Vitesse : qlq secondes à qlq minutes **(pas aussi rapide que –A- [le mode synaptique] et pas aussi lente que –C- [le mode endocrine])**
  - Quantité de molécules et concentration : **moyenne**
  - Nb de cellules cibles : quelques **centaines** ou **milliers** de cellules (intermédiaires)

C- Mode endocrine : Neurone HT—circulation générale— C cible :

- [mode endocrine] : le signal est libéré dans le **compartiment sanguin**
  - Vitesse : **faible**
  - Quant de molécules libérées et concentrations : l'hormone libérée dans la circulation sanguine est libérée en **grande quantités**, et de concentration **moyenne**
  - Nb de cellules cibles qui peuvent etre régulés par cette hormone :très élevé

5- Solutions aux contradictions apparentes entre la taille et les fonctions exercées par le complexe :

- 1ère solution : **AMPLIFICATIONs en cascade**

➔ **l'hypothalamus :**

- va amplifier le message, ceci se fait grâce au **système porte HH (hypothalamo-hypophysaire)** entre le neurone hypothalamique ET l'antéhypophyse
- Donc on dit qu'il y a une relation **vasculaire !**

➔ **l'anté hypophyse :** [Amplificateur primaire] :

- ses neurones vont produire des hormone antéhypophysaires qui seront libérées dans la circulation générale au niveau périphérique (glandes endocrines périphériques)

➔ **Glandes endocrines périphériques**: [Amplificateurs secondaires]

- Lieux (glandes) où les hormones **antéhypophysaires** vont agir, exemples :
  - **La corticosurrénal : après production de l'ACTH cette glande produit le cortisol**
  - **la glande thyroïde** qui produit des **hormones thyroidiennes** qui vont agir sur l'ensemble des tissus de l'organisme

- L'antéhypophyse contient **5 types cellulaires, donc 5 axes fonctionnels :**

1- axe de la croissance (intervention du foie et du cartilage)

2- Axe de la corticosurrénale

3- Axe de la thyroide (après TSH)

4- Axe des gonades (de l'ovaire / du testicule)

5- Axe de la prolactine

Conclusions / remarques :

- **Le 1er amplificateur :** l'antéhypophyse
- **Le 2ème amplificateur :** sont les glandes amplificatrices secondaires. Entre l'anté-hypophyse il y a eu amplification du message 1000fois par les glandes endocrines périphériques
- Le passage d'une sécrétion **HTique pulsatile ultradienne** (variation se reproduit sur les 2h) à une sécrétion **AHaire circadienne** (variation qui se répète toutes les 24h)

➔ **Le rythme de libération HTique est plus rapide que le rythme AHaire**

- 2ème solution : **STOCKAGE** en grande quantité des molécules informationnelles avant leur libération (c'est l'HT qui les stocke→ relation **nerveuse**)

- Les axones de certaines neurones HTiques vont se terminer dans le **post-hypophysaire**, après avoir traversé la **tige pituitaire**
- **Dans la tige pituitaire** :
  - on a le **système porte** avec des neurones qui agissent sur l'**AH**
  - les hormones se trouvent dans des vésicules sécrétoires. Et quand l'organisme en a besoin, il va stimuler ce neurone, qui à son tour va synthétiser les hormones dans la **posthypophyse**

- **La postHP** :
  - Est essentiellement constituée de **fib nerveuses** qui sont les **axones de neurones** dont le corps cellulaire se situe dans :

→ **Le NPV :** Le noyau para-ventriculaire (latéral au 3ème ventricule)

→ **Le NSO :** Le noyau supra-optique

  - Il n'y a pas de neurones post hypophysaires, donc pas d'hormones post hypophysaires

Remarques :

- Entre HT – AntéHp : **Relation vasculaire [mode paracrine]**
  - G de petite taille qui ++ des fonctions **très importantes**
  - Réponse : **AMPLIFICATION en cascade**
    - → Amp Iaire ⇔ **Rsx capillaire = sys porte H-H**
    - → Amp IIaire ⇔ **G endocrines périphériques → 5 axes !**

- Entre HT – PostHp : **Relation nerveuse**
  - Réponse : **STOCKAGE des molécules informationnelles**
    - → **NPV**
    - → **NSO**
- Il y a une relation **anatomo-fonctionnelle** entre l'**HT** et les **2 lobes de l'HP (HT = hypothalamus, HP = hypophyse)**

II- Le complexe hypothalamo-post-hypophysaire :

1- Composition de ce complexe :

Ce complexe est constitue de trois éléments :

1- **Noyaux HTiques** : Lieux de **synthèse** de l'**ADH** + **Ocytocine** :
   - **NSO** (noy supra-optique)
   - **NPV** (noy para-ventriculaire)
2- **Le tractus supra-optico-HPaire** : **transport** hormonal axonal
3- **La post-HPaire** : lieu de stockage et de **réserve** des hormones **HT-post-HPaires**

2- Caractéristiques des NPV et NSO:

- Origine tissulaire : **l'hypothalamus**
  - ➔ **Neurones magnocellulaire :** dont les axones se terminent dans le **post-HPaire**
  - ➔ **Neurones parvicellulaires :(pas très nombreuses)**
- **Neurones qui ont des axones bcp plus courts :**
- se terminent dans la **tige pituitaire**
- quand ils sont stimulés → vont émettre des hormones → le complexe système corticothalamo hypophysaire → **antéHP.**
- **Il y a d'autres neurones (longs ou courts)** qui
- peuvent être en contact avec d'autres neurones,
- il libère son hormone dans **une fente synaptique** (hormone joue le rôle d'un neurotransmetteur) il y a une petite quantité d'hormone qui est libérée
- En résumé : Leurs axones se terminent soit :
  - **Tige pituitaire**
  - **AntéHP**
  - **Régions extra-HTiques :**
    - **Cortex cérébral**
    - **Amygdale**
    - **Sys limbique**
    - **ME**

Structure chimique de l'ADH et de l'ocytocine :

1- ADH :

- hormone anti diuritique
- elle fait baisser le volume des urines.
- Elle a un autre nom qui est la **vasopressine** car elle provoque la contraction des vx sanguins en agissant sur les fibres musculaires lisses.
- C'est une nona-peptide

2- Ocytocine :

- c'est une nano-peptide

Caract communes entre ADH et Ocytocine :	Caract différentes :
○ 7aa identiques entre ces deux hormones ○ Les deux sont des nano-peptides (9aa) ○ Forme : cyclique et compacte grâce au **pont disulfure** entre **cystéine 1 et 6** qui est indispensable a l'activité hormonale de ces hormones, c'est à dire que si on le coupe --> plus d'activité	○ **Position 3 :** ➔ Adh : **Phe** ➔ Ocytocine : **Ile** ○ **Position 8 :** ➔ Adh : **arg** {chez l'homme} ou **lysine** qui sont deux aa basiques & ont la même action ➔ Ocytocine : **Leu** ○ Actions totalement différentes : ➔ Adh : dans l'équilibre hydrique ➔ Ocytocine : contraction utérine ; lactation

■ Mécanisme de biosynthèse :

Pour ce qui concerne l'ADH :

1- *Synthèse du précurseur hormonal inactif :*

- Son précurseur est :
    - ○ Inactif
    - ○ De grande taille : c'est une prot de 164aa
    - ○ qui contient une séquence signal **prépro-hormone,** dans ce cas c'est **prépro-ADH**

➔ Sa maturation :

- se fait par perte du 1er peptide signal N terminal + enzymes qui libèrent des peptides dont l'ADH
- Nécessite plusieurs **modifications post-traductionnelles**

2- *Translocation dans le REG et signal peptidase :*

- **La séquence signale** :
- est constituée majoritairement **d'aa hydrophobes**.
- Apres translocation : il y a une **signal peptidase** qui est associée a la face interne (luminale) du REG --> donc on vient de produire la **pro-hormone**

3- *Transport vésiculaire axonal :*

4- *Action des maturases :*

- Les **maturases (Trypsine-like // CarboxyPeptidase B-like) :**
- qui sont des endoprotéases qu'on trouve dans les **vésicules sécrétoires** , vont couper la pro-hormone (chacune d'un coté) et on aura donc une libération de 3 peptides :

- **ADH**
- **Neurophysine II {NPII}**
- **Co-peptide**

- **Les maturases** reconnaissent l'endroit où elles doivent cliver après avoir reconnu un **doublet basique** c'est è dire **deux aa basiques**. Les maturases ont
  - **(D'abord)** : une activité enzymatique qui ressemble a celle de **la trypsine**, car elle reconnait le **doublet basique** et elle coupe les liaisons peptidiques (les **hydrolyse**) **après** les deux AA basiques ! → le peptide obtenu a **11AA**
  - **(Ensuite)** Une activité enzymatique qui ressemble a celle de **la carboxy-peptidase**→ enlèvement du **11ème** et **10ème AA**, c'est pour ça qu'a la fin l'ADH a **9AA**
- les maturases ne sont actives dans les vésicules que **quand ils quittent le corps cellulaires** et s'engagent au niveau des **axones**
- Ces vésicules sécrétoires contiennent 3 éléments :
  - **L'ADH :** le seul fragment actif
  - **Neurophysine II :** qui n'est pas actif. A une fonction purement structurale
  - **Co-peptide :** qui n'est pas actif

- **Remarques :**
- **Réactions de glycosilation :** qui vont permettre aux maturases de pouvoir agir et de libérer les différents fragments peptidiques dont on vient de parler.

5- *Origine des genes de l'ADH et de l'ocytocine :*

- **Les neurophysines (I de l'ocytocine) (II de l'ADH) :** des deux hormones :
- se ressemblent
- Ces deux gènes sont situés dans **chr 20p13**
- Un gène dérive de l'autre car avant : le même gène codait pour les deux, puis avec le temps, ce gène ancestral a été dupliqué / inversion

Libération par exocytose :

- **D'un point de vue morphologique (3)**

1- **Accolement des vésicules sécrétoires à la mb sécrétoire :**
  - → on a alors 4 Couches lipidiques superposées

2- **Fusion des Mb :** on a mnt 2 couches lipidiques

3- **Fission/rupture des mb :** le contenu des vésicules sécrétoires va être déversé dans la circulation générale

- **D'un point de vue moléculaire :**
  1- Dépolarisation Mbaire
  2- Modif de perméabilité axonale : entrée du Ca++ dans la région axionale, qui va activer toute une série de protéines

HHH (2) :

A- Etude de l'ADH

1- Mode de libération et mode de stimulation des neurones à ADH :

- **Avant la stimulation** : le taux de l'ADH est bas
- **Quand les neurones à l'ADH sont stimulés** : ils vont subir une **dépolarisation**

  → on aura une ↗ [ ] de l'adh
- **Dès qu'on arrête la stimulation** : on remarque une ↘ rapide de son taux

- La stimulation neuronale est Asynchrone :
  - ➔ aléatoire
  - ➔ séquentielle
- Il y a donc un rapport entre le mode de **stimulation du neurone** et le mode **de libération de l'hormone**
- Sa libération est : Tonique
  - ➔ Soutenue
  - ➔ Durable
  - ➔ Continue
  - ➔ Monotone

Remarques :

- ce mode d'évolution de la concentration plasmatique d'ADH s'explique par une stimulation **asynchrone des neurones à ADH**.
- Tant que la stimulation existe, il y a toujours une stimulation des neurones, donc une libération des hormones.
- Les neurones sont stimulés **l'un après l'autres**, et PAS tous en même temps --> stimulation asynchrone !
- Par opposition : POUR LES MANIERES PULSATIVES, ces neurones sont **tous** stimulés **en même temps** = **stimulation synchrone**
- Il y a donc un rapport entre le mode de **stimulation du neurone** et le mode **de libération de l'hormone**
- Stimulation asynchrone → libération tonique (continue)
- Stimulation synchrone → libération Pulsative

2- ADH plasmatique :

- Sa concentration est **faible**, malgré le fait que cette hormone soit stockée pour être libérée **[1-20] pico**
- **Méthode de dosage :** très sensible **RIA (dosage radio immunologique)**
- Elle existe sous 2 formes :

➔ ADH libre

➔ ADH liée aux **plaquettes sanguines**

- On peut avoir des variations de l'ADH total suite aux variations du taux des plaquettes sanguines.
  - Si les plaquettes ↗ , adh plasmatique totale ↗
  - Si le taux de Plaquette baisse → adh plasmatique baisse
  - Si adh plasm est ↗ , et le taux des plaquettes aussi → On dira alors que l'↗ d l'adh plasmatique est due a l'↗ des plaquettes et pas spécialement à un problème d'adh
- Sa ½ vie : **[5 – 15] mn (courte)**
- Est soit :

➔ éliminée par le rein

➔ Dégradée au niveau plasmatique

3- Physiologie et mécanisme d'action de l'ADH au niveau du rein :

- L'ADH est une hormone anti diurétique
- Elle agit dans **le tube collecteur du néphron** où on trouve les **récepteurs de l'ADH**
- **EFFET physiologique :**

➔ Réabsorption de l'eau **libre** (non accompagné d'ions) c'est a dire :

  - Récupération de l'eau à partir de l'urine qui s'est formée
  - ↘ de :
    - La quantité d'eau dans le rein
    - La diurèse aqueuse
  - ↗ de :
    - La [ ] des urines
    - l'osmolalité urinaire

- osmolalité urinaire = capacité que possède un milieu à retenir les molécules d'eau. Elle a une forte relation avec les substances électriquement chargées.
  - On aura un flux d'eau qui part de l'**urine** → **compartiment sanguin** ! Après avoir traversé la **région tubulaire**

- **Point de vue moléculaire :**
  - Les récepteurs à ADH **(3)** :
  - sont reconnus par **l'ADH libre.**
  - Se trouvent dans le **pôle basal** de la **cellule tubulaire** (coté du compartiment sanguin)
- **Mécanisme d'acion de l'ADH dans le rein :**
  1- ADH FIXÉ au récepteur **V2**
  2- changement de conformation du récepteur → active la voie de l'**adenyl cyclase**
  3- **activation de la prot Gs**
  4- **AMPc ↗ , et** se fixe à des prot cytosoliques enzymatiques (**PkA**) qui **phosphorylent** des prot **(facteurs de transcription)** au niveau de leurs **Ser // thréonine**
  5- **Ces facteurs de transcription** vont dans **le noyau** et vont **activer** la **transcription de certains gènes** qui codent pour des **protéines Mbaires** : **l'aquaporine II (Homo-tétramère à 6 domaines !)**
  6- **L'aquaporine II** se fixe sur la Mb du **pôle apical d**e la **cellule tubulaire**
  7- augmentation de la réabsorption de l'eau du milieu urinaire vers le milieu vasculaire

  l'eau sort de la **mb basale** par la molécule d'**aquaporine IV**

  - C'est-à-dire :
  - ADH—V2 → AC → AMPc → PKa – phosphorylation → Aquaporine II → Réabsorption de l'eau !

- **Remarques :**
  - **L'aquaporine II :**
    - Sa biosynthèse est régulée par l'ADH
    - Action : **entrée de l'eau dans la cellule tubulaire par son pole apical**
  - **L'aquaporine IV :**
    - Sa biosynthèse est **indépendante** de l'ADH .. Sa synthèse est **constitutive (permanente)** ni elle ↗ ni elle ↘ car il n'y a aucun facteur qui la régule.
    - Action : **l'eau sort de la cellule tubulaire par son pôle basal vers la circulation sanguine**
- L'ADH contrôle l'expression des protéines impliquées dans la [ ] des urines :
  - → AQP II
  - → AQP III
  - → Le cotransporteur Na-K-Cl
  - → Les transporteurs de l'urée

- **L'ADH stimule :**

→ Transcription du gène

→ Assemblage des 4 monomères pour former le tétramère

→ Adressage Mbaire de la protéine récemment formée **(l'aquaporine II)** vers le pôle apical

- **DONC :** En absence d'ADH, il y a une faible quantité d'aquaporine II

- L'action de l'ADH : Se fait par plusieurs voies, selon le récepteur qui fixe l'ADH et son emplacement :

- **Il y a 3 types de récepteurs à ADH, on trouve :**

1- **V1**

2- **V2**

3- **V3**

A- Par la voie des récepteurs de type V1 **(418 AA)**

- Selon l'emplacement du récepteur :

- **Dans les plaquettes :**

→ elle favorise l'adhésion des plaquettes

- **Dans les vx sanguins (dans leurs FML) :**

→ elle provoque la contraction → vasopressine

- **Dans le foie :**

→ elle stimule la glycogénolyse (**elle est un peu hyperglycémiante**)

- **Dans le SNC :** c 'est un **NT** qui agit sur les neurones qui régulent

→ la pression artérielle et

→ fréquence cardiaque

- Voie **: de la phospholipase C → Ip3 + DAG + calcium**

B- Par la voie des recepteurs V2 **(370 AA** à **7 domaines)**

- Lieu : **Rein** :

→ Réabsorption de l'eau

- Voie : de **l'adenylate cyclase (AMPc → PKa – Phylation→ aquaporine II → réabsorption)**

Remarque :

- **Ces 2 types de recept (V1 et V2) sont codés par des gènes différents et suivent des voies différentes**
- **L'ADH a un rôle aussi dans le comportement social (par le Recpt V1) :**

→ **L'adh quand il se fixe dans le pallidum ventral, il favorise la fidélité du mâle pour la femelle**

C- **Récepteur de type V3 : (424 AA)**

- **Lieu : L'antéHP :**

→ Stimule la libération de l'**ACTH** par les **cellules AntéHPaires corticotrophes**

- **Voie : active** la v de l la **Phospholipase C**

- L'ADH induit aussi une activation du :

→ Canal épithélial sodique

→ Canal chlorure **CFTR**

→ Agit dans le rein pour réduire la réponse du rein aux infections : en faisant intervenir le canal **CFTR** et la **PP2A**

4- Régulation de la libération de l'ADH :

A- Facteurs qui stimulent la libération d'ADH :

→ **Hypertonie plasmatique** : en cas d'↗ de l'osmolalité plasmatique

- Osmolalité : **[285 – 295] mili osmole / kg d'eau ou de plasm**
- **Osmolarité = 284 = Valeur seuil** de libération de l'ADH → stimulation de la libération de l'ADH.
- **Osmolarité = 285 = Valeur osmotique de la soif** : Nous avons une autre structure nerveuse, c'est le **centre de la soif,** il régule le métabolisme de l'eau. Il est activé à cette valeur.
- Donc : dans ce cas là (ou en déshydratation) on corrige cette anomalie d'abord par
  - D'abord : [284mOsmole] → **Libération d'adh**
  - si ceci ne suffit pas / ne corrige pas la déshydratation → l'osmolarité ↗ à 285mO → **activation du centre de la soif** → incite la personne à boire !
- On la calcule selon la loi : **2 (Na+) + glucose + urémie**
- Toutes les valeurs sont exprimées en **mmol/L**
- Osmolalité plasmatique élevée = hypertonie --> augmentation de l'ADH : corrélation linéaire.
- **Mécanisme d'action :**

- **Au niveau périphérique :** (foie dans la veine portale) :

- il y a des cellules qui sont sensibles à l'osmolarité plasmatique →envoient des PA qui vont transiter par des ganglions nerveux qui arrivent aux →régions qui constituent le centre osmo-récepteur (**NSO**)

- **Dans le NSO** :

- Les neurones **osmo-récepteurs** (sont sensibles aux variations de l'osmolarité plasmatique) → dépolarisation →libération d'un NT →dépolarisent les neurones à ADH →libération de l'ADH au niveau périphérique (circulation générale).

→ Baisse de la pression artérielle

- Quand elle ↘ **de 5%** → stim de synthèse d'ADH

- **Dans la région cardiaque :** (crosse de l'aorte et sinus carotidien) on trouve des barorécepteurs qui sont sensibles à ces variations. Quand elle baisse, ces baroR sont activés , et vont envoyer une information → gg nerveux → HT → dépolarisation → libération d'ADH → pression artérielle ↗

- Cet influx nerveux se font par le biais des fibres nerveuses qui appartiennent aux nerfs periphériques **IX** et **X**
- Tout ceci est fait pour remonter la pression arterielle
- Donc à la fin on aura une vasoconstriction+ réabsorption de l'eau dans le rein

→ Hypovolémie

- lors d'une diarrhée, il y a dans la régions cardiaque OG , il y a des cellules nerveuses qui sont sensibles à la ↘ de la volémie → N.vague et pneumogast → HT → dépoarisation → libération d'ADH → volémie ↗

- Autres facteurs stimulants :

→ Nausées et vomissements → perte d'eau !

→ Manipulation du contenu abdominal

→ Nicotine

→ Stress

→ Facteurs hormonaux

→ IL 6

→ Oct

B- Facteurs qui inhibent la libération de l'ADH

- **Ceux qui inhibent directement quand ils sont présents :**

→ Froid

→ Éthanol

→ **Hyper-cortisolémie** par feed-back (-)

- ➔ **ANF/ ANP :** c'est une H protéique fabriquée le cœur (oreillette). Elle favorise l'élimination du sodium → élimination d'eau !
- ➔ **Lithium :** il inhibe surtout l'**activité** de l'adh
- ➔ **L'apéline (36aa) :**
  - Précurseur (77aa) → 36aa
  - les 17AA du coté Ct sont responsables de l'activité hormonale et sont identiques chez toutes les espèces
  - elle est fabriquée dans l'HT → neurones à ADH pour (-) la libération de l'ADH →
    - ↘ la PA ⇔ vasodilatation
    - ↗ la force contractile myocardique par effet inotrope positif
  - **Elle** donne naissance à des molécules thérapeutiques qui luttent contre l'HTA
  - **L'apéine est (+) par l'hypertension. Mais pas par l'ADH !**
    - Facteurs opposés à ceux qui stimulent : par absence de stimulation :
- ➔ Hypotonie plasmatique : pas de stim au niveau periphérique
- ➔ HTA
- ➔ Hypervolémie

5- Pathologies liées à des anomalies de l'ADH

A- Diabètes insipides : (Parfois en cas d'insuffisance en ADH)

- Insipide= pas de goût
  - ➢ Défaut de production
  - ➢ Défaut d'activité
- **Pas d'ADH** : → diurèse ↗ → le volume des urines ↗ on aura donc :

- ➔ Une **polyurie : [>40 ml/kg/j pour l'adulte et >100ml/kh/j chez l'enfant]**
- ➔ Une **polydipsie** : le patient boit beaucoup sinon il va subir une déshydratation

- **Exploration :** Diagnostic différenciel entre (mêmes symptômes) :
  1. **Diabète sucré**
  2. **Diabète insipide dipsogénique** qui est dû à l'anomalie du centre de la soif (leur centre de la soif est bcp plus bas)
  3. **Potomanie :** qui est un trouble psychiatrique où le sujet boit beaucoup mais n'a pas forcément soif.
- Ce diabète insipide peut être :

- ➔ Central : **PAS d'ADH**
  - ❖ Hypothalamique
  - ❖ Neurogénique
- Chez ce sujet, la concentration plasmatique de l'adh est très basse

- Périphérique : Diabète insipide nephrogénique → Il y a de l'ADH mais il y a un problème de récepteurs !
  - Chez ce sujet, il produit de l'ADH en quantité **supra normale**
    - **Dosage :**
      - **Test de la soif : restriction hydrique : pour stimuler la libération de l'ADH** et faire des prélèvements sanguins et urinaires, et on mesure 3 paramètres
- **Osmolalité plasmatique (OP) = natrémie**
- **Osmolalité urinaire (OU) = densité urinaire**
- **Débit urinaire + Diurèse (D)**
  - Mais cette épreuve est dangereuse car il y a un :
- risque de déshydratation
- peut perdre 2kg
- Et il faut aussi éviter de prendre de la nicotine ou de la caféine avant le prélèvement, car ceci fausse les résultats
  - **Résultats :**
    - **Sain / diabète dipsogénique :**
  - (OP) et (OU) ↗ (légère) car les urines vont être + concentrés
  - (D) ↘
    - **Sujet qui a un diabete insipide (central ou peripherique)**
  - (OP) ↗↗↗
  - (OU) reste très basse
  - (D) reste anormalement élevé
  - Pour savoir s'il est central ou périphérique : injection d'ADH (synthétique = desmopressine)
- **Si la D ↘ :** central ! car l'ADH injectée a agit
- **Si la D reste ↗↗↗** et l'OU reste basse : c'est le rein qui est malade donc c un DI nephrogenique = périphérique. **TRAITEMENT :** il faut lui donner un rein

- **Causes des maladies :**
  - **Diabète insipide central :**

- génétiques /congénitales :
  1. Mutation inactivatrice du gène à ADH (**ADH de structure anormale → ADH inactive)**
  2. **Syndrome de Wolfram :**
     - **Ws1 et WSF** diabète insipide + sucré + anomalie neurosensorielle (vision + audition) : **pas d'endoglycosidase H → PAS de maturation !**
     - **WS2** :Prot du RER et de la mitochondrie

3- **D'autres maladies complexes**

- Lésions organiques HT-HPaires :

1- **Encéphalite**

2- **Méningite de la base**

3- **Maladie inflammatoires**

4- **Maladies auto-immunes**

5- **Atteintes vasculaires**

6- **Tumeurs nécrosantes**

7- **Traumatismes crâniens**

8- **Chirurgie**

9- **Radiothérapie**

- **Diabète insipide périphérique :**

- Génétiques :

1- **Mutation inactivatrice** du gène qui code pour

→ le récepteurs **V2** de l'ADH .

- Ce gène est localisé dans le chr.X
- apparait chez les hommes et pas chez les femmes.

- **Lors de la grossesse :** lors de la grossesse, il y a une synthèse par le placenta d'une enzyme protéolytique qui dégrade l'ADH qui est la **vasopressinase**
  - donc chez la femme enceinte on a une plus grande dégradation de l'ADH .
  - Les femmes qui sont porteuses de la mutation au niveau de ce gène, et au cours de la grossesse elles auront des **symptômes polyuro-polydipsiques** c'est a dire qu'elle ne synthétise pas un taux normal de récepteurs (la ½)
  - cette femme va montrer des signes discrets de syndrome car il y a trop de catabolisme d'ADH donc il y a un déséquilibre entre l'ADH et le nombre de ses récepteurs
  - **Arg 137 → his : DONC V2 devient innactif !**

→ L'aquaporine II : qui atteint les hommes autant que les femmes

- Causes acquises secondaires : Provoquant ainsi la lésions organiques rénales

1-Atteinte rénale chronique

2-Amyloïdes

- C'est l'interaction entre l'ADH et son récepteur qui est perturbée par le **lithium !**

3-Hyper Calcémies

4-Hypo kaliémies

B- SIAD : sécrétion inappropriée en **anti-diurèse**

- Lors d'une production en excès d'adh

❖ **Signes cliniques :**

→ **Diurèse et OP/Natrémie ↘**

→ **OU et Volémie ↗**

- **Plus précisément, on a :**

1- Oligurie : ↘ **diurèse**

2- Signes neuromusculaires : qui sont liés à la ↘ **de l'OP** et de la **natrémie** (hyponatrémie = ↘ de la [ ] en Na+) car la **volémie est ↗ée** → **problèmes de dépolarisation** !

Parmis ces signes :

- **Céphalées :** maux de tètes
- **Nausées et vomissements**
- **Crampes / Fatigabilité musculaires**
- **Confusion mentale... --> COMA**
- Sachant que ce patient urine très peu

❖ **Diagnostic**

1- ADH plasm ↗ é !

2- Hyponatrémie (c'est un témoin de la ↘ **de l'OP**)

3- **Test dynamique : Epreuve de FREINAGE ⇔ Surcharge hydrique !**

- pour essayer de freiner la stimulation de l'adh (on fait bcp boire le patient), une certaine quantité d'eau selon son poids : **20 ml/kg à boire en < (ou =) à 30mn**

→ **Diurèse ↘**

→ **OU / Densité urinaire ↗**

→ **OP / Natrémie ↘**

➢ **Chez le sujet sain : (4h après)**
- ✓ il urine <70% que le volume qu'il a bu
- ✓ Urines concentrées <100mOsm/kg
- ✓ OP peut être **légèrement** ↘ ou normale

➢ **Chez un sujet atteint :**
- ✓ Elimination urinaire <65
- ✓ Urines anormalement concentrés
- ✓ OU > 300
- ✓ OP / Natrémie ↘ bcp !

❖ **Causes de cette maladie :**

i- Cause acquise :

A- Causes tumorales :

- C'est des **lésions tumorales** des C qui vont **produire de l'ADH** de manière **permanante** et **excessive**. Il y a une **dérégulation → hypoTonie .** Mais l'**ADH est quand même libéré alors que l'organisme n'en a pas besoin**
- Ces tumeurs peuvent être localisées :

- **Au niveau hypothalamique**
- **Niveau extra-hypothalamiques / ectopiques :**

Ce sont des tumeurs **ectopiques** c'est à dire qu'elles sont localisée dans un tissu hors du lieu de synthèse, dans d'autres endroits comme :

- **Bronches pulmonaires : (Tumeur bronchique à petites cellules)**
- **Thymus**
- **Pancréas**
- **Duodénum ... + d'autres**

Quand il s'agit de tumeur ectopiques, les syndromes (oligurie / signes neuromusculaires) constituent le syndrome paranéoplasique, c'est un syndrome qui est lié a la tumeur (une tumeur bronchique peuvent donner une oligurie)

B- Causes iatrogènes : médicamenteuses

- l y a des médicaments qui (+) la libération de l'ADH. Comme :
  - → Fibrates
  - → Chloropomides

.... on n'insiste pas sur ça .. !

C- Insuffisance surrénalienne :

- un défaut de fonction surrénalienne → il n'y aura plus de feed-back (-) → donc l'ADH sera libérée **excessivement**

D- Hypothyroïdie

ii- Causes génétiques : **Mutations activatrices = Gain de fonction ! → Activation du Récept V2 en absence d'H**

Dans ce cas : **le problème est périphérique**

- → **ADHplsm est basse !!**
- → **Hypotonie / OP / natrémie ↘**
- → **↗ modérée de PA (pression artérielle)**

- Le fait que l'ADHpl soit basse est un indicateur étiologique !

❖ Mutation : R137 l'arginine qui est remplacée par leu ou cys

- **Remarque :**
  Si : **en position 137 du Récepteur V2**
- Arg → His ⇔ **Mutation inactivatrice !**
- Arg → Leu ou cys ⇔ **Mutation activatrice** de manière permanente !

B-Etude de l'ocytocine :

1- Actions physiologiques de l'ocytocine chez la femme :

- D´origine HTique : la ↘ de P4/E2 va faire démarrer ces mécanismes

- **Action mécanique :**
  - ➔ dans l'utérus en **fin de grossesse** car (progestérone ↗ /E ↘) **[le rapport P4/E2 ↘ brusquement**.

- Cette ↘ qui se produit physiologiquement dans cette période va **stimuler** la synthèse de l'ocytocine → qui agit dur l'utérus → **contraction de l'utérus**
  - But : expulsion du fœtus !
  -

- Point de vue moléculaire :

➔ L'ocitocine produite par l'HT agit sur l'ovaire qui va synthétiser l'ocytocine **ovarienne → cette ocytocine agit sur l'UTERUS pour stimuler l'utérus pour :**

- **Se contracter** (ce qu'on vient d'expliquer → expulsion du fœtus !)
- **Produire des PGF2α (Prostaglandine F 2 α) qui :**
  - Agissent en mode **paracrine**
  - on les appelle **prostaglandine** car elles ont été isolées pour la première fois dans la prostate
  - Nature : lipidique. Dérive de l'**Ac arachidonique** (20C à 4DL)
  - Action :
    1- Stimule la contraction utérine (comme l'ocytocine)
    2- Stimule la production d'ocytocine ovarienne

- On a donc une amplification réciproque entre ocytocine et PFF2α !

➔ Dans la glande mammaire :

- l'OCI → contraction des **C myoépithéliales** qui entourent les **canaux galactophores**.

- Elle contribue à :
- l'**expression lactée**
- n'**intervient PAS à la biosynthèse lactée.**
- Son action se fait quand l'enfant tète sa mère (**sussions du mamelon**) → dépola de Fb nerveuses → HT → libération d'OCI → contraction des C myoépithéliales

Remarque :

- L'OCI :
- D'origine HTique : [ ] faible
- D'origine ovarienne : [ ] plus élevée

Autres rôles de l'ocytocine chez la femme :

1- Régule
   - ➔ Le comportement reproductif
   - ➔ Certains comportements sociaux (comme l'ADH)
   - Favorise la fidélité de la femelle pour le mâle, en agissant sur :
     - le **noyau accumbens (campagnols)**
     - **gyrus denté de l'hippocampe (Femmes)**
       Favorise la fidélité de la femelle pour le male
   - Favorise l'attachement de la mère pour ses enfants en agissant sur la **subs grise périaqueducale**

2- Rôle dans la mémorisation : c'est un effaceur de souvenirs désagréables

3- Hormone anti-stress
4- Attachement social (homme et femme)
5- Récompense
6- Endorphines
7- Addiction aux drogues

2- Actions physiologiques de l'OCI chez l'homme :

- **Action mécanique :** Régule la spermatogenèse

- Testicules : elle stimule la **contraction des tubes séminaires** qui contiennent de spermatozoïdes → pour les expulser

3- Régulation de la synthèse de l'OCI chez la femme :

- la même hormone peut se synthétiser différemment. Les Neurotransmetteurs qui interviennent ne sont pas les mêmes
  - Stimulation **synchrone** des neur à OCI → libération **pulsatile** et **rythmique**
    - **La tétée** : stimule les terminaisons sensorielles qui se trouvent dans le **mamelon**
    - **Parturition (travail) :** la ↘ du rapport hormonal va stimuler la libération de l'oci
  - Stimulation **asynchrone** → libération **tonique, soutenue, continue, durable**
    - Le stresse
    - Le coït
    - La dilatation vaginale : réflexe de Ferguson

4- Pathologies liées :

- **Si manque d'OCI :** **Grossesse prolongée = dépassement de terme**
- Pour arranger ça :
  - → on injecte des **PGF2α** ou **OCI**
  - → On donne des **antagonistes des progestérones** pour faire ↘ la progestérone

- **Si le taux est grand** : **accouchement prématuré (risque)**
- On injecte soit :
  - → De la progestérone
  - → Un anti-OCI
- **ANOREXIE MENTALE :** **on injecte l'OCI**
- **AUTISME = traits autistiques :** **on injecte l'OCI**